

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001574

International filing date: 03 February 2005 (03.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-028467  
Filing date: 04 February 2004 (04.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

03.2.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   2 月   4 日  
Date of Application:

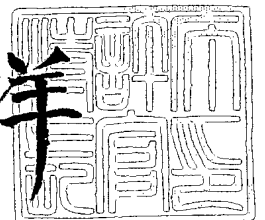
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 2 8 4 6 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 4 - 0 2 8 4 6 7 ]

出   願   人            横 浜 市  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月 1 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P03-073  
【提出日】 平成16年 2月 4日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C  
A01K

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県三浦市初声町下宮田 8 2 1 メイプル一番館 2 0 2  
【氏名】 佐藤 衛

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区西柴 2 - 3 1 A - 2 0 3  
【氏名】 清水 敏之

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市鶴見区豊岡町 3 8 - 2 6 コーポシルビア 5 2 0  
8 号  
【氏名】 橋本 博

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市金沢区釜利谷南 1 - 3 E - 4 1 6  
【氏名】 山田 道之

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府茨木市西河原 2 - 2 1 - 3 9 ヴィラソレイユ 3 0 5  
【氏名】 日高 雄二

【特許出願人】  
【識別番号】 503381431  
【住所又は居所】 神奈川県三浦市初声町下宮田 8 2 1 メイプル一番館 2 0 2  
【氏名又は名称】 佐藤 衛

【代理人】  
【識別番号】 100098121  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 間山 世津子  
【電話番号】 045-290-7480

【選任した代理人】  
【識別番号】 100107870  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 野村 健一

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 093194  
【納付金額】 21,000円

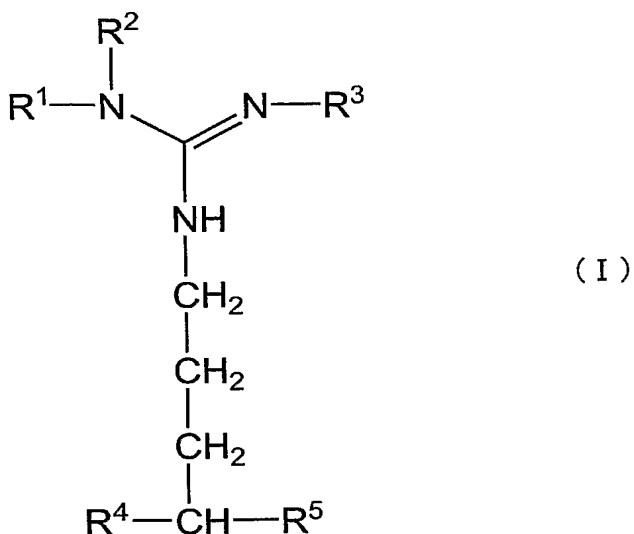
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

下記的一般式(I)で表される化合物またはその塩。

【化 1】

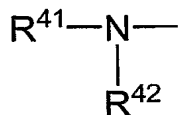


(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であるが、ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のうちの少なくとも1つは水素原子ではなく、 $\text{R}^4$ は置換基を有するアミノ基であり、 $\text{R}^5$ は置換基を有してもよいカルボキシル基である)

【請求項 2】

 $\text{R}^4$ が、下記の式

【化 2】



(式中、 $\text{R}^{41}$ は、 $\text{R}^{401} \text{CO}-$ 〔式中、 $\text{R}^{401}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基である〕で表される基、 $\text{R}^{402} \text{S}(\text{O})_m-$ 〔式中、 $\text{R}^{402}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $m$ は1または2の整数である〕で表される基または $\text{R}^{405} \text{N}(\text{R}^{406})-\text{CH}$   $\text{R}^{404}-\text{CO}-[\text{NH}-\text{CHR}^{403}-\text{CO}]_n-$ 〔式中、 $\text{R}^{403}$ 、 $\text{R}^{404}$ 、 $\text{R}^{405}$ および $\text{R}^{406}$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $n$ は1～50のいずれかの整数である〕で表される基、 $\text{R}^{42}$ は水素原子または炭素数1～3のアルキル基である)で表される基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

$\text{R}^{41}$ が、置換基を有してもよいベンゾイル基、置換基を有してもよいベンゾイルペプチジル基、置換基を有してもよいダンシル基または置換基を有してもよいダンシルペプチジル基であり、 $\text{R}^{42}$ が水素原子である請求項2記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

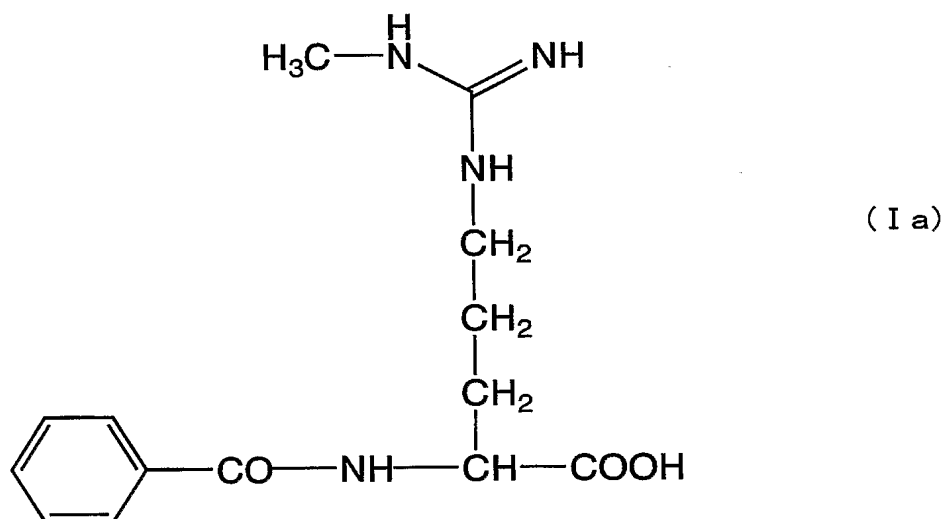
$\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子またはメチル基であるが、ただし、 $\text{R}^1$

、 $R^2$ および $R^3$ のうちの少なくとも1つはメチル基である請求項1～3のいずれかに記載の化合物またはその塩。

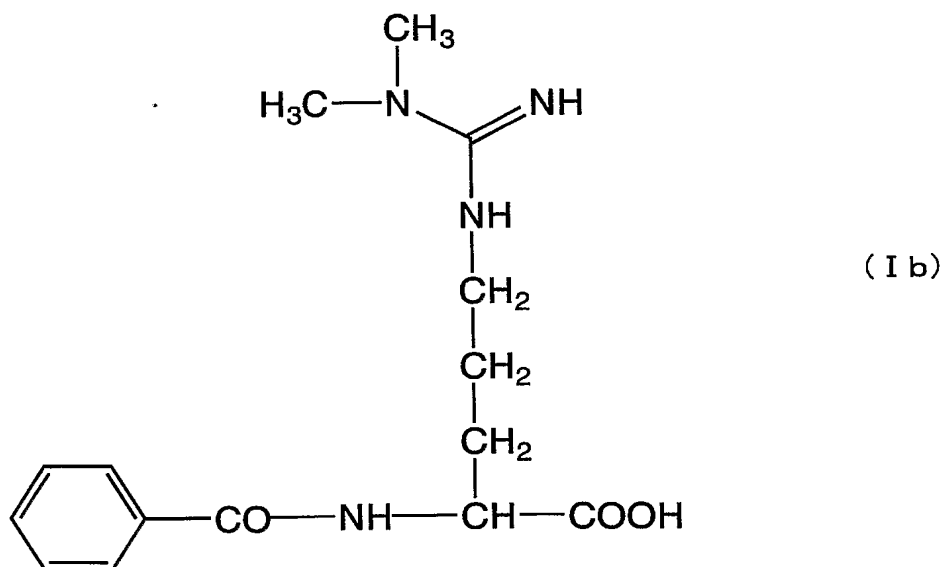
【請求項5】

下記の(Ia)、(Ib)または(Ic)で表される化合物またはその塩である請求項4記載の化合物またはその塩。

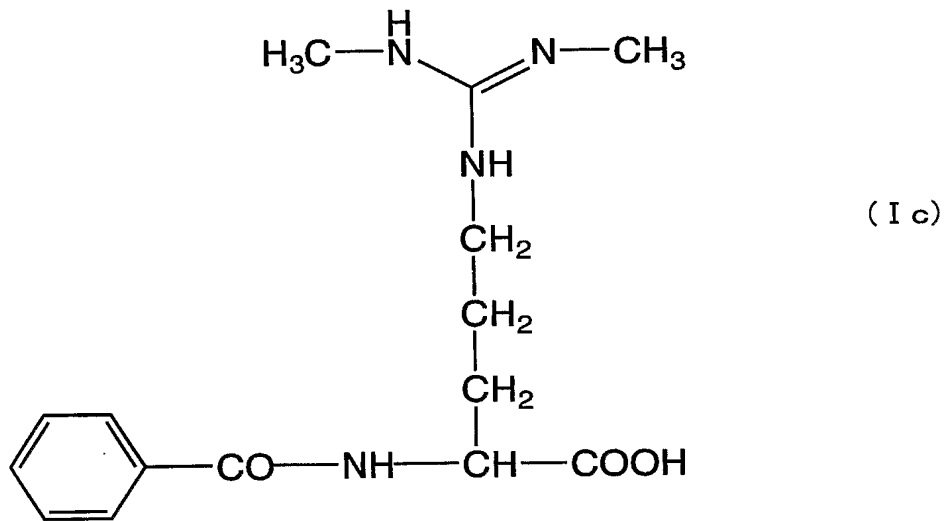
【化3】



【化4】



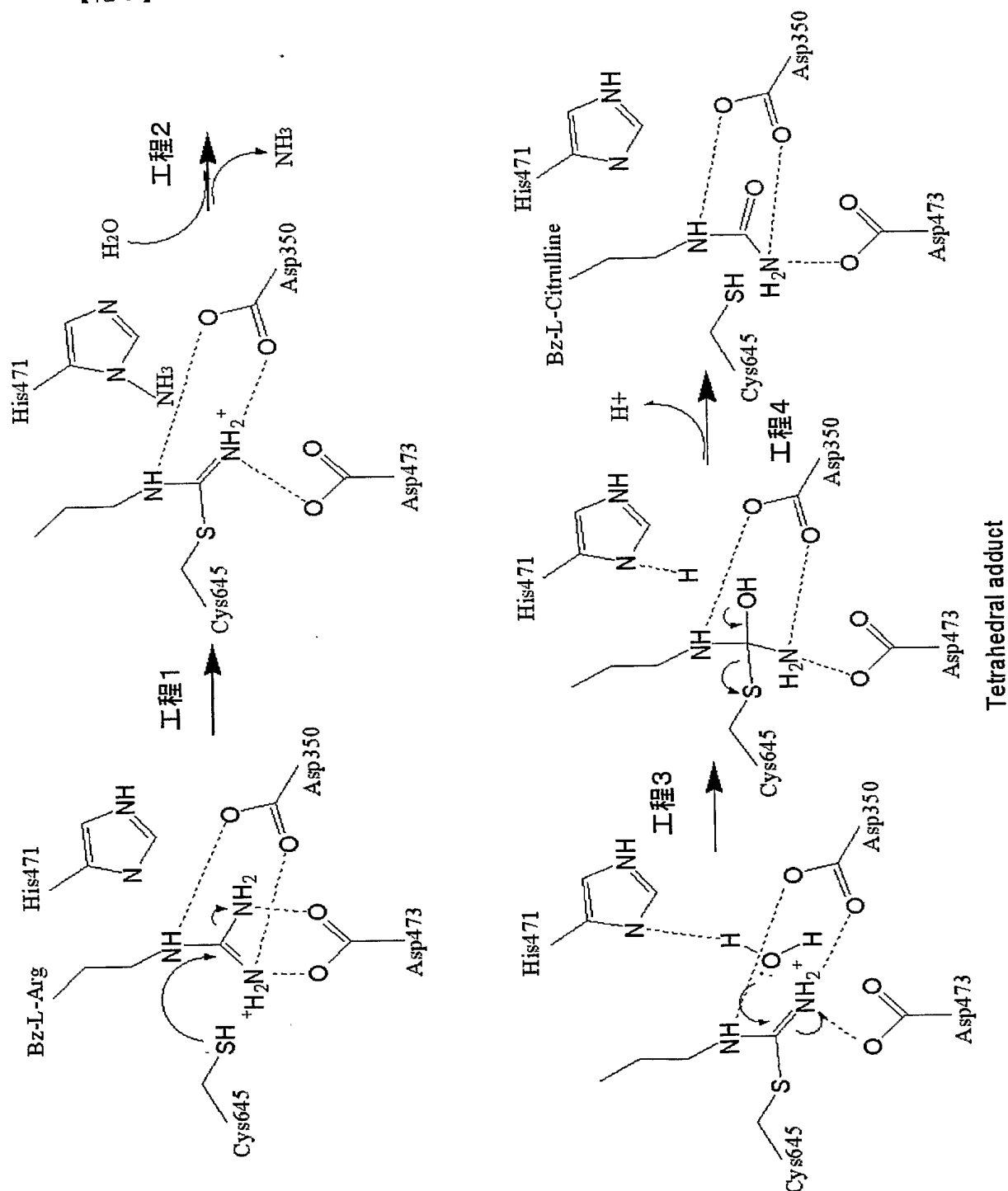
【化 5】



## 【請求項 6】

下記のスキームで表される、配列番号 1 のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼ V とベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程 1 ～ 4 のいずれかを阻害することができる物質を有効成分として含有するペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤。

## 【化6】



(スキーム中、Asp350, His471, Asp473及びCys645は、それぞれ、配列番号1のアミノ酸配列における350位のアスパラギン酸残基、471位ヒスチジン残基、473位のアスパラギン酸残基及び645位のシステイン残基を表す)

## 【請求項7】

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質がアルギニン誘導体である請求項6記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤。

## 【請求項8】

アルギニンのアミノ基およびグアニジノ基が置換基を有し、アルギニンのカルボキシル基が置換基を有してもよいアルギニン誘導体を有効成分として含有するペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤。

【請求項 9】

アルギニン誘導体が請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその塩である請求項 7 または 8 記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤。

【請求項 10】

ペプチジルアルギニンデイミナーゼ V が関与する疾患を予防および／または治療するために用いられる請求項 6 ～ 9 のいずれかに記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤。

【請求項 11】

ペプチジルアルギニンデイミナーゼ V が関与する疾患が関節リウマチである請求項 10 記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤。



【書類名】明細書

【発明の名称】ペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ペプチジルアルギニンデイミナーゼ (PAD) は動物の組織に広く分布しているタンパク質修飾酵素で、カルシウムイオン依存的に (すなわち、カルシウムイオン存在下で) タンパク質中のアルギニン残基を脱イミノ化してシトルリン残基に変換する反応を触媒する。タンパク質の脱イミノ化はタンパク質分子内の正電荷の分布を変化させるので、立体構造が変化してタンパク質の生理機能に多大な影響を与える。

【0003】

PADはげっ歯類において最初にその存在が確認され、その組織中に3種類のPADが存在していることが明らかにされた (非特許文献1, 2, 3, 4)。その後、中島らは、ヒト骨髓性白血病HL-60細胞をレイノイン酸やDMSOや1, 25-dihydroxyvitaminD3で処理して顆粒球に分化させた細胞においてPADの活性を検出し、そのcDNAをクローニングして解析した (非特許文献5)。その結果、そのcDNAは2238bpから成り、663アミノ酸残基をコードしていること、および、すでに知られていたヒトのPADのアミノ酸配列と50-55%程度一致していることなどが明らかにされ、ヒトHL-60細胞のPADをPAD Vと命名した。その後、PAD Vはヒト抹消血顆粒球でも発現が確認された (非特許文献6)。

【0004】

これまでに、ヒトではPADはタイプI, II, III, Vの4種類のアイソフォームが同定されている (非特許文献7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)。PAD Iは皮膚の分化に (非特許文献15, 16, 17)、PAD IIはミエリン塩基性タンパク質の脱イミノ化に (非特許文献18, 19)、そしてPAD IIIは毛嚢のケラチン化に関与している (非特許文献14, 20, 21)。ヒトHL-60細胞やヒト末端梢血に存在するPAD Vは、カルシウムイオンフォア処理し細胞内のカルシウム濃度を上昇させると、ヌクレオフォスミンB/23やヒストンH2A, H3, H4を脱イミノ化する (非特許文献22, 23)。また、PAD Vは<sup>56</sup>PPAKKKST<sup>63</sup>という核移行シグナルを持っているので、4種類のアイソフォームのPAD中で唯一核内に局在している。このようなことから、PAD Vはカルシウムイオン依存的にクロマチンに作用して核の機能を制御する新規のヒストン修飾酵素と考えられている (非特許文献23)。また、ヒトPADのアイソフォーム間のアミノ酸配列を比較すると、C末端の3分の2の領域のホモロジーが高いことから、C末端の3分の2の領域の構造はPADのアイソフォーム間で共通であり、この領域に活性部位があると考えられる。さらに、最近になってPAD V遺伝子の一塩基多型 (SNPs) がmRNAの分解を減少させて過剰のシトルリン残基を産出し、リウマチ性関節炎の発病者の血液中にこのシトルリン化されたタンパク質に対する自己抗体ができることが報告され、PAD Vがリウマチ性関節炎に深く関与していることが示されている (非特許文献24)。

【0005】

【非特許文献1】 Lamensa, J. W. and Moscarello, M. A. (1993) J. Neurochem., 61, 987-996

【非特許文献2】 Kubilus, J. and Baden, H. P. (1983) Purification and properties of a brain enzyme which deiminates proteins. Biochim. Biophys. Acta, 745, 285-291

【非特許文献3】 Kubilus, J. and Baden, H. P. (1983) Purification and properties of a brain enzyme which deiminates proteins. Biochim. Biophys. Acta, 745, 285-291

【非特許文献4】 Terakawa, H., Takahara, H. and Sugawara, K. (1991) Three types of mouse peptidylarginine deiminase: characterization and tissue distribution. J. Biochem. (Tokyo) 110, 661-666

- 【非特許文献 5】 Nakashima, K., Hagiwara, T., Ishigami, A., Nagata, S., Asaga, H., Kuramoto, M., Senshu, T. and Yamada, M. (1999) Molecular characterization of peptidylarginine deiminase in HL-60 cells induced by retinoic acid and  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. J. Biol. Chem., 274, 27786-27792
- 【非特許文献 6】 Asaga, H., Nakashima, K., Senshu, T., Ishigami, A. and Yamada, M. (2001) Immunocytochemical localization of peptidylarginine deiminase in human eosinophils and neutrophils. J. Leukocyte Biol., 70, 46-51
- 【非特許文献 7】 Watanabe, K. and Senshu, T. (1989) J. Biol. Chem., 264, 15255-15260
- 【非特許文献 8】 Tsuchida, M., Takahara, H., Minami, N., Arai, T., Kobayashi, Y., Tsujimoto, H., Fukazawa, C. and Sugawara, K. (1993) Eur. J. Biochem., 205, 677-685
- 【非特許文献 9】 Nishijyo, T., Kawada, A., Kanno, T., Shiraiwa, M. and Takahara, H. (1997) J. Biochem. (Tokyo) 121, 868-875
- 【非特許文献 10】 Yamakoshi, A., Ono, H., Nishijyo, T., Shiraiwa, M. and Takahara, H. (1998) Biochim. Biophys. Acta, 1386, 227-232
- 【非特許文献 11】 Ishigami, A., Kuramoto, M., Yamada, M., Watanabe, K. and Senshu, T. (1998) FEBS Lett., 433, 113-118
- 【非特許文献 12】 Rus' d, A. A., Ikejiri, Y., Ono, H., Yonekawa, T., Shiraiwa, M., Kawada, A. and Takahara, H. (1999) Eur. J. Biochem., 259, 660-669
- 【非特許文献 13】 Nakashima, K., Hagiwara, T., Ishigami, A., Nagata, S., Asaga, H., Kuramoto, M., Senshu, T. and Yamada, M. (1999) Molecular characterization of peptidylarginine deiminase in HL-60 cells induced by retinoic acid and  $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. J. Biol. Chem., 274, 27786-27792
- 【非特許文献 14】 Kanno, T., Kawada, A., Yamanouchi, J., Yosida-Noro, C., Yoshiki, A., Shiraiwa, M., Kusakabe, M., Manabe, M., Tezuka, T. and Takahara, H. (2000) J. Invest. Dermatol., 115, 813-823
- 【非特許文献 15】 Senshu, T., Akiyama, K., Kan, S., Asaga, H., Ishigami, A. and Manabe, M. (1995) J. Invest. Dermatol., 105, 163-169
- 【非特許文献 16】 Senshu, T., Akiyama, K., Ishigami, A. and Nomura, K. (1999) J. Dermatol. Sci., 21, 113-126
- 【非特許文献 17】 Ishida-Yamamoto, A., Senshu, T., Eady, R. A., Takahashi, H., Shimizu, H., Akiyama, M. and Iizuka, H. (2002) J. Invest. Dermatol., 118, 282-287
- 【非特許文献 18】 Pritzker LB, Nguyen TA, Moscarello MA. (1997) The developmental expression and activity of peptidylarginine deiminase in the mouse. Neurosci Lett. 266, 161-164
- 【非特許文献 19】 Moscarello MA, Pritzker L, Mastronardi FG, Wood DD. Peptidylarginine deiminase: a candidate factor in demyelinating disease. J Neurochem. 81, 335-43
- 【非特許文献 20】 Rogers, G., Winter, B., McLaughlan, C., Powell, B. and Nesci, T. (1997) J. Invest. Dermatol., 108, 700-707
- 【非特許文献 21】 Ohsawa, T., Ishigami, A., Akiyama, K. and Asaga, H. (2001) Biomed. Res., 22, 91-97 Pritzker, L. B., Nguyen, T. A. and Moscarello, M. A. (1999) Neurosci. Lett., 266, 161-164
- 【非特許文献 22】 Hagiwara, T., Nakashima, K., Hirano, H., Senshu, T. and Yamada, M. (2002) Biochem. Biophys. Res. Commun. 290, 979-983
- 【非特許文献 23】 Nakashima K, Hagiwara T, Yamada M. (2002) Nuclear localization of peptidylarginine deiminase V and histone deimination in granulocytes. J. Biol. Chem., 277, 49562-49568

【非特許文献24】 Suzuki, A., Yamada, R., Chang, X., Tokuhira, S., Sawada, T., Suzuki, M., Nagasaki, M., Nakayama-Hamada, M., Kawaida, R., Ono, M., Ohtsuki, M., Furukawa, H., Yoshino, S., Yukioka, M., Tohma, S., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Nishioka, Y., Sekine, A., Iida, A., Takahashi, A., Tsunoda, T., Nakamura, Y. and Yamamoto, K. (2003) Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nature Genetics*,

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、PAD Vの酵素活性を阻害する新たな物質をデザインし、リウマチ性関節炎に対する新薬を開発することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、カルシウムイオンが存在しないヒトPAD Vと、システイン645をアラニンに変換して酵素活性を完全に失活させたPAD Vにカルシウムイオンおよび基質 (benzoyl-L-arginine: BA) を結合させた複合体の立体構造をX線結晶構造解析法によってそれぞれ分解能2.8 Åおよび2.5 Åで決定した(特願2003-358459号)。構造解析された2つの立体構造はカルシウム結合部位を含む活性部位近辺を除きほとんど同じであった。PAD Vはブーツ型の細長い形をしており、結晶格子内の最近接分子と結晶学的な2回軸で関係付けられて機能的な2量体を形成していた。PAD V分子はN末端ドメインとC末端ドメインの2つに分けることができるが、N末端ドメインはさらに2つのサブドメインに分けられ、2つのサブドメインを合わせた構造は免疫グロブリン様の構造をとるT-cell surface glycoprotein CD4に類似するとともに、1つのサブドメインの構造はさらにp53のDNA結合ドメインとも類似していた。一方、C末端ドメインは5つの $\beta\beta\alpha\beta$ プロペラ構造から構成され、その中心部に負に帯電した大きな溝が存在していた。溝の内側には活性残基であるAsp350, His471, Asp473, Cys645とカルシウムイオンが存在し、活性残基部位近辺のトポロジーはamidinotransferase (AT) とN(G), N(G)-dimethyl-L-arginine amidinohydrolaseと類似していた。カルシウムイオンはAsn349, Glu353, Phe407, Lue410, Glu411と結合していたが、カルシウムイオンが存在しないPAD Vと活性残基近辺の構造を比較すると、カルシウムイオンが結合することによりC645 (A645) およびAsp350近傍の構造が大きく変化していることがわかった。また、カルシウムイオンの結合様式はよく知られているEFハンドモチーフとは明らかに異なっていた。以上の結果から、PAD Vはアルギニン修飾酵素のスーパーファミリーに属するタンパク質であるが、カルシウムイオンが触媒活性を制御し、その結合様式はカルシウム結合モチーフとして知られているEFハンドモチーフをもつタンパク質とは異なるので、まったく新しいカルシウム依存性タンパク質修飾酵素であることが明らかとなった。また、 $\text{Ca}^{2+}$ -free PAD Vと $\text{BA-Ca}^{2+}$  PAD V (C645A) の構造比較により、このカルシウムイオンの結合によって基質分子が活性部位に結合できるように構造が変化することが示され、このカルシウムイオンは基質結合を認識してPAD Vの活性を制御していることが示された。

【0008】

ところで、白井らはプログラムPSI-BLAST、FUGUEによってアルギニンprocessing enzymeが共通のフォールドを持つことを推測し、アルギニンの脱イミノ化の反応機構を提唱した(Shirai, H., Blundell, T. L. and Mizuguchi, K. (2001) A novel superfamily of enzymes that catalyze the modification of guanidino groups. *TIBS*, 26, 465-468)。本発明者らの $\text{BA-Ca}^{2+}$  PAD V (C645A) の構造解析により、アルギニンの脱イミノ化反応のメカニズムにおける基質認識機構が白井らによって提唱されたモデルと一致していることが示されたので、PAD Vによるタンパク質の脱イミノ化反応は白井らによって提唱されている2段階の反応機構、すなわち、第1段階では、グアニジノ基の炭素C $\delta$ がCys645のチオール基に付加されてプロトンがアルギニンに供与され、次にグアニジノ基の窒素原子がAs

p350やAsp473と水素結合することによってグアニジノ基の求電子性が高くなり、N $\eta$ 1のHis471への水素結合によってこのプロトンの移動が助けられ、アミジノ炭素C $\xi$ とN $\eta$ の結合が開裂する。第2段階は水分子からHis471へのプロトン移動によって始まり、続いて水分子のO原子の孤立電子対（ローンペア）によりアミジノ炭素C $\xi$ への求核攻撃が起こる。そして、四面体型の重合体の形成とアミジノ炭素C $\xi$ とCys645の硫黄原子S $\gamma$ の開裂が起こることによりシトルリン残基が生ずるものと考えられる。本発明者らが提唱するPAD Vの脱イミノ化反応機構を図1に示す。

【0009】

以上の知見に基づき、本発明者らは、PAD Vの酵素活性を阻害する新たな化合物を設計および作製して、PAD V阻害活性を測定した。その結果、これらの化合物がPAD V阻害活性を有することを見出し、本発明を完成させるに至った。

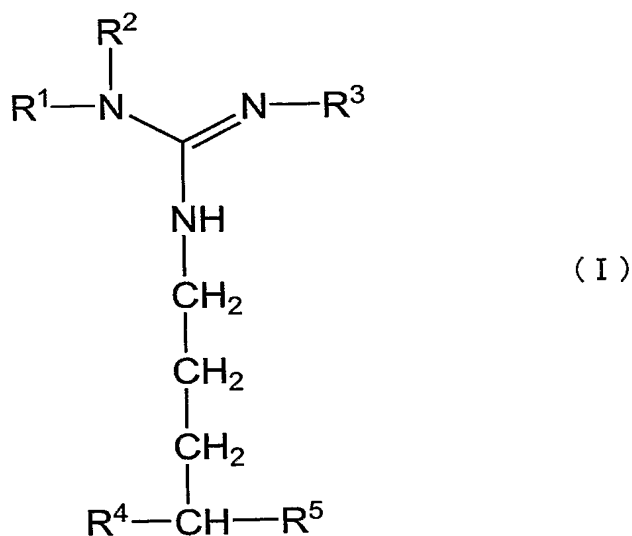
【0010】

本発明の要旨は以下の通りである。

(1) 下記の一般式(I)で表される化合物またはその塩。

【0011】

【化7】

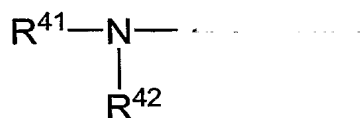


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であるが、ただし、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは水素原子ではなく、R<sup>4</sup>は置換基を有するアミノ基であり、R<sup>5</sup>は置換基を有してもよいカルボキシル基である)

(2) R<sup>4</sup>が、下記の式

【0012】

【化8】



(式中、R<sup>41</sup>は、R<sup>401</sup>CO-〔式中、R<sup>401</sup>は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基である〕で表される基、R<sup>402</sup>S(O)<sub>m</sub>-〔式中

、 $R^{402}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $m$ は1または2の整数である〕で表される基または $R^{405}N(R^{406})-CH$   
 $R^{404}-CO-[NH-CHR^{403}-CO]_n-$ 〔式中、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $n$ は1～50のいずれかの整数である〕で表される基、 $R^{42}$ は水素原子または炭素数1～3のアルキル基である〕で表される基である(1)記載の化合物またはその塩。

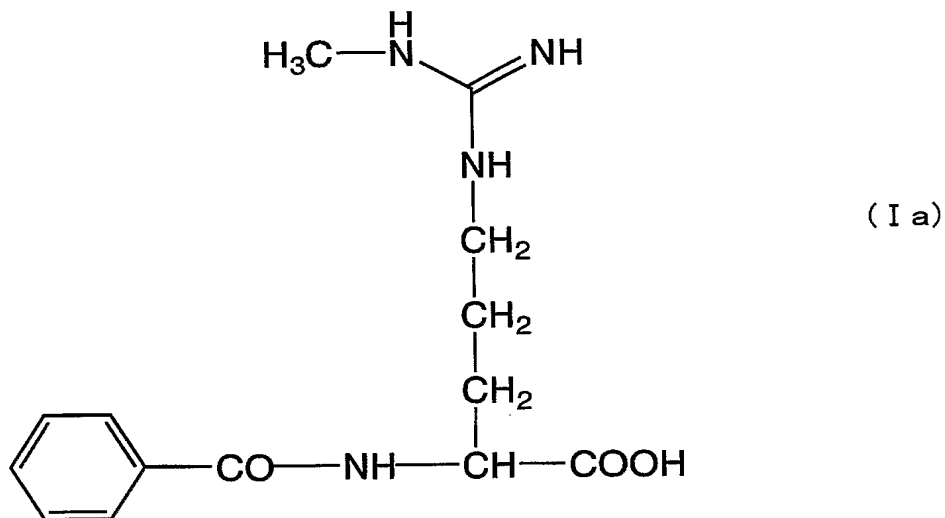
(3)  $R^{41}$ が、置換基を有してもよいベンゾイル基、置換基を有してもよいベンゾイルペプチジル基、置換基を有してもよいダンシル基または置換基を有してもよいダンシルペプチジル基であり、 $R^{42}$ が水素原子である(2)記載の化合物またはその塩。

(4)  $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子またはメチル基であるが、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうちの少なくとも1つはメチル基である(1)～(3)のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(5) 下記の(Ia)、(Ib)または(Ic)で表される化合物またはその塩である(4)記載の化合物またはその塩。

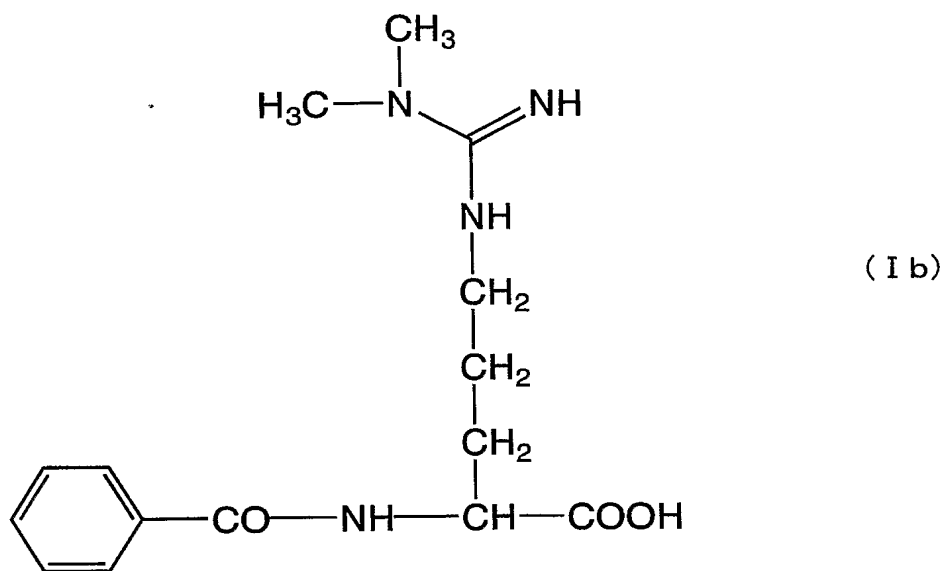
【0013】

【化9】



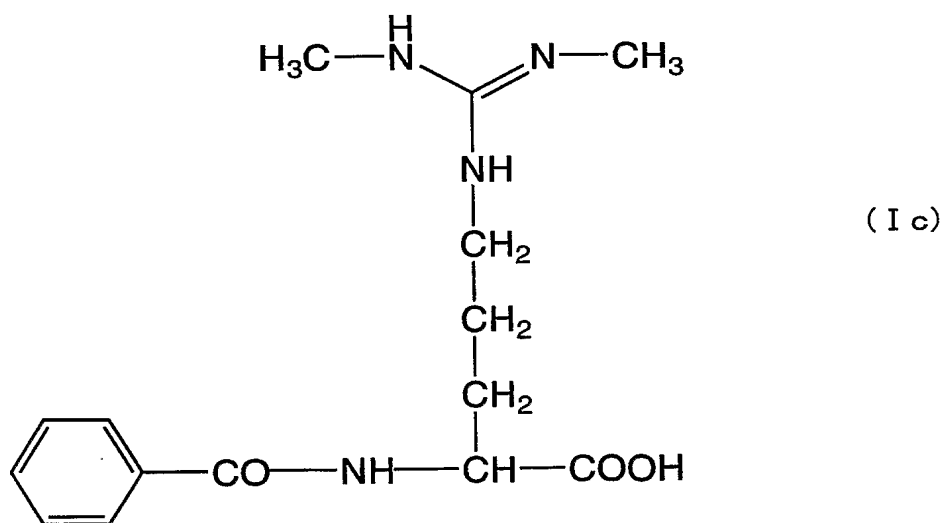
【0014】

【化10】



【0015】

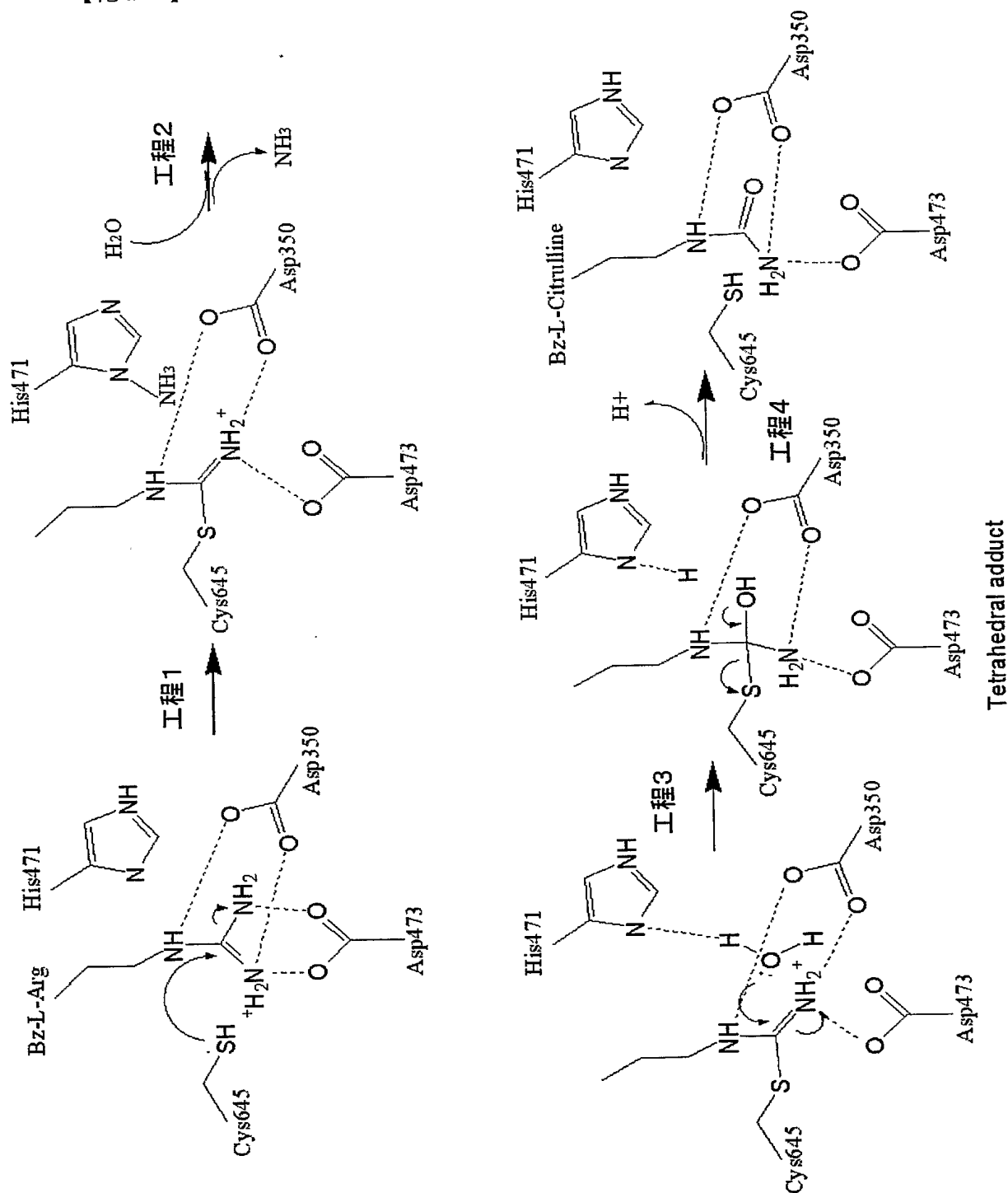
【化11】



(6) 下記のスキームで表される、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデアミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1~4のいずれかを阻害することができる物質を有効成分として含有するペプチジルアルギニンデアミナーゼV阻害剤。

【0016】

【化12】



(スキーム中、Asp350, His471, Asp473及びCys645は、それぞれ、配列番号1のアミノ酸配列における350位のアスパラギン酸残基、471位のヒスチジン残基、473位のアスパラギン酸残基及び645位のシステイン残基を表す)

(7) 配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質がアルギニン誘導体である(6)記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤

(8) アルギニンのアミノ基およびグアニジノ基が置換基を有し、アルギニンのカルボ

キシル基が置換基を有してもよいアルギニン誘導体を有効成分として含有するペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤。

(9) アルギニン誘導体が(1)～(5)のいずれかに記載の化合物またはその塩である(7)または(8)記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤。

(10) ペプチジルアルギニンデイミナーゼVが関与する疾患を予防および/または治療するために用いられる(6)～(9)のいずれかに記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤。

(11) ペプチジルアルギニンデイミナーゼVが関与する疾患が関節リウマチである(10)記載のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤。

#### 【0017】

本明細書において、「ペプチジルアルギニンデイミナーゼV」とは、配列番号1のアミノ酸配列を有する野生型ペプチジルアルギニンデイミナーゼVのことであり、同様の生物学的活性(すなわち、カルシウムイオン存在下でタンパク質中のアルギニン残基を脱イミノ化してシトルリン残基に変換する反応を触媒する酵素活性)を有し、かつ、配列番号1のアミノ酸配列と相同のアミノ酸配列をもつものも包含する。

#### 【0018】

また、本明細書において、Bocはt-ブトキシ基、Argはアルギニン、Tosはp-トルエンスルフォニル、Meはメチル基、ADMAはN<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-ジメチル-L-アルギニン、SDMAはN<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-ジメチル-L-アルギニン、Bzはベンゾイル基を表す。

#### 【0019】

なお、本明細書において、「～」はその前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を示す。

#### 【0020】

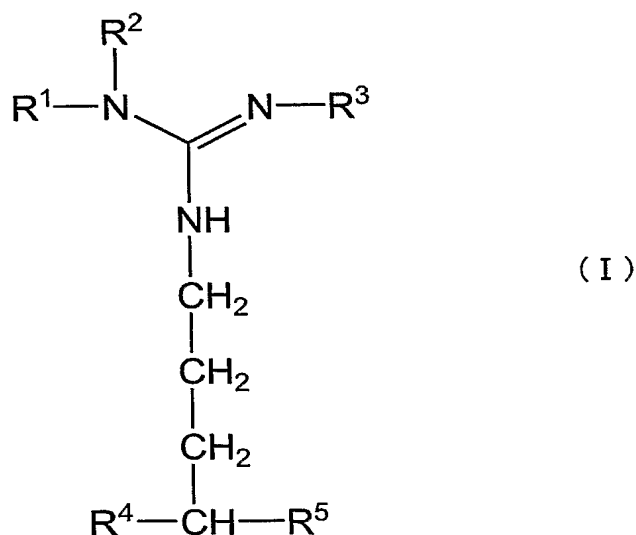
以下、本発明を詳細に説明する。

#### 1. 一般式(I)で表される化合物またはその塩

本発明は、一般式(I)で表される化合物またはその塩を提供する。

#### 【0021】

#### 【化13】



一般式(I)で表される化合物またはその塩は、L体、D体、DL体のいずれであってもよいが、L体が効果的である。



## 【0022】

一般式(I)において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であるが、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうちの少なくとも1つは水素原子ではない。炭素数1～3のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基を挙げることができる。

## 【0023】

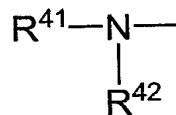
$R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ が、それぞれ独立に、水素原子またはメチル基であるが、ただし、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ のうちの少なくとも1つはメチル基であることが好ましい。

## 【0024】

一般式(I)において、 $R^4$ は置換基を有するアミノ基である。 $R^4$ のアミノ基に付加される置換基は、その置換基を有する化合物がPAD Vに認識される(すなわち、PAD Vと相互作用する)限り、いかなるものであってもよいが、 $R^4$ のアミノ基の窒素に直接結合する原子にオキシ基(=O)が結合しているものが好ましい。 $R^4$ の一例として、下記の式で表される基を挙げることができる。

## 【0025】

## 【化14】



## 【0026】

上式において、 $R^{41}$ は、 $R^{401}CO-$ 〔式中、 $R^{401}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基である〕で表される基、 $R^{402}S(O)_m-$ 〔式中、 $R^{402}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、*m*は1または2の整数である〕で表される基または $R^{405}N(R^{406})-CH R^{404}-CO-[NH-CH R^{403}-CO]_n-$ 〔式中、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、*n*は1～50のいずれかの整数である〕で表される基、 $R^{42}$ は水素原子または炭素数1～3のアルキル基である)で表される基である。 $R^{405}N(R^{406})-CH R^{404}-CO-$ で表される基及び $-NH-CH R^{403}-CO-$ で表される基としては、天然のタンパク質やペプチド中に存在するアミノ酸残基を例示することができる。

## 【0027】

$R^{401}$ 、 $R^{402}$ 、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ の炭化水素基としては、飽和鎖式炭化水素基(例えば、炭素数1～6の直鎖状および分枝状アルキル基など)、不飽和鎖式炭化水素基(例えば、炭素数1～6の直鎖状および分枝状アルケニル基、炭素数1～6の直鎖状および分枝状アルキニル基など)、脂環式炭化水素基(例えば、炭素数1～6のシクロアルキル基、炭素数1～6のシクロアルケニル基、炭素数1～6のシクロアルキニル基など)、芳香族炭化水素基(例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基など)を挙げることができる。

## 【0028】

$R^{401}$ 、 $R^{402}$ 、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ が置換基を有してもよい炭化水素基である場合の置換基としては、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシなど)、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)、複素環基(複素環基の複素環としては、1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子

を含む5～7員環、2～4個の窒素原子を含む5～6員環、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員環などを挙げることができ、これらの複素環は1～2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよく、複素環基の具体例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリド[2, 3-d]ピリミジル、ベンゾピラニル、1, 8-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、キノリル、チエノ[2, 3-b]ピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノなどを挙げることができる。アミノ基は炭素数1～6のアルキル基や炭素数1～10のアシル基で置換されていてもよい。また、カルバモイル基は、炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい。

#### 【0029】

$R^{401}$ 、 $R^{402}$ 、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ の複素環基における複素環としては、1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員環、2～4個の窒素原子を含む5～6員環、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員環などを挙げることができ、これらの複素環は1～2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。複素環基の具体例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリド[2, 3-d]ピリミジル、ベンゾピラニル、1, 8-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、キノリル、チエノ[2, 3-b]ピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノなどを挙げることができる。

#### 【0030】

$R^{401}$ 、 $R^{402}$ 、 $R^{403}$ 、 $R^{404}$ 、 $R^{405}$ および $R^{406}$ が置換基を有してもよい複素環基である場合の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基、炭素数1～6のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基など）、炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシなど）、アミノ基、カルバモイル基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、上記の複素環などを挙げることができる。アミノ基は炭素数1～6のアルキル基や炭素数1～10のアシル基で置換されていてもよい。また、カルバモイル基は、炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよい。

#### 【0031】

$R^{42}$ の炭素数1～3のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基を挙げることができる。

#### 【0032】

$R^{41}$ が、置換基を有してもよいベンゾイル基、置換基を有してもよいベンゾイルペプチジル基、置換基を有してもよいダンシル基または置換基を有してもよいダンシルペプチジル基であり、 $R^{42}$ が水素原子であることが好ましい。

#### 【0033】

一般式(I)において、 $R^5$ は置換基を有してもよいカルボキシル基である。 $R^5$ が置換基を有するカルボキシル基である場合の置換基はいかなるものであってもよい。例えば、PADVに対する阻害活性を上げるためには、 $R^5$ は、 $-COOR^{51}$ （式中、 $R^{51}$ は炭素数1～20のアルキル基である）で表される基、 $-COO-\{R^{54}N(R^{55})-CHR^{53}-CO-[NH$

$-\text{CHR}^{52}-\text{CO}]_p-$  [式中、 $\text{R}^{52}$ ,  $\text{R}^{53}$ ,  $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{55}$  は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $p$  は 1~50 のいずれかの整数である] で表される基などであるとよい。 $\text{R}^{54}\text{N}(\text{R}^{55})-\text{CHR}^{53}-\text{CO}-$  で表される基及び  $-\text{NH}-\text{CHR}^{52}-\text{CO}-$  で表される基としては、天然のタンパク質やペプチド中に存在するアミノ酸残基を例示することができる。

#### 【0034】

$\text{R}^{51}$  のアルキル基は、炭素数 1~20 の直鎖状および分枝状アルキル基のいずれでもよく、具体的には、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル、 $i$ -ブチル、 $\text{sec}$ -ブチル、 $\text{tert}$ -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどを挙げることができる。

#### 【0035】

$\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{53}$ 、 $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{55}$  の炭化水素基としては、飽和鎖式炭化水素基（例えば、炭素数 1~6 の直鎖状および分枝状アルキル基など）、不飽和鎖式炭化水素基（例えば、炭素数 1~6 の直鎖状および分枝状アルケニル基、炭素数 1~6 の直鎖状および分枝状アルキニル基など）、脂環式炭化水素基（例えば、炭素数 1~6 のシクロアルキル基、炭素数 1~6 のシクロアルケニル基、炭素数 1~6 のシクロアルキニル基など）、芳香族炭化水素基（例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基など）を挙げることができる。

#### 【0036】

$\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{53}$ 、 $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{55}$  が置換基を有してもよい炭化水素基である場合の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基、炭素数 1~6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシなど）、アミノ基、カルバモイル基、炭素数 1~6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、複素環基（複素環基の複素環としては、1 個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む 5~7 員環、2~4 個の窒素原子を含む 5~6 員環、1~2 個の窒素原子および 1 個の硫黄原子または酸素原子を含む 5~6 員環などを挙げることができ、これらの複素環は 1~2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環と縮合していてもよく、複素環基の具体例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリド [2, 3-d] ピリミジル、ベンゾピラニル、1, 8-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、キノリル、チエノ [2, 3-b] ピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノなどを挙げることができる）などを挙げることができる。アミノ基は炭素数 1~6 のアルキル基や炭素数 1~10 のアシル基で置換されていてもよい。また、カルバモイル基は、炭素数 1~6 のアルキル基で置換されていてもよい。

#### 【0037】

$\text{R}^{52}$ 、 $\text{R}^{53}$ 、 $\text{R}^{54}$  および  $\text{R}^{55}$  の複素環基における複素環としては、1 個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む 5~7 員環、2~4 個の窒素原子を含む 5~6 員環、1~2 個の窒素原子および 1 個の硫黄原子または酸素原子を含む 5~6 員環などを挙げることができ、これらの複素環は 1~2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環と縮合していてもよい。複素環基の具体例としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリド [2, 3-d] ピリミジル、ベンゾピラニル、1, 8-ナフチリジル、1, 5-ナフチリジル、1, 6-ナフチリジル、1, 7-ナフチリジル、キノリル、チエノ [2, 3-b] ピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、

チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノなどを挙げることができる。

## 【0038】

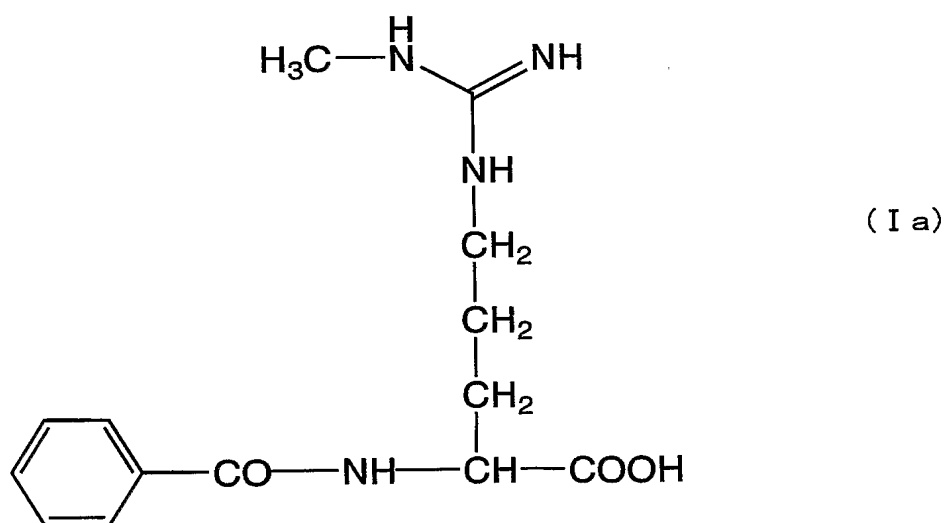
$R^{52}$ 、 $R^{53}$ 、 $R^{54}$  および  $R^{55}$  が置換基を有してもよい複素環基である場合の置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基、炭素数 1～6 のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基など）、炭素数 1～6 のアルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシなど）、アミノ基、カルバモイル基、炭素数 1～6 のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど）、上記の複素環基などを挙げることができる。アミノ基は炭素数 1～6 のアルキル基や炭素数 1～10 のアシル基で置換されていてもよい。また、カルバモイル基は、炭素数 1～6 のアルキル基で置換されていてもよい。

## 【0039】

一般式(I)で表される化合物の具体例として、下記の(Ia)、(Ib)または(Ic)で表される化合物を挙げることができる。

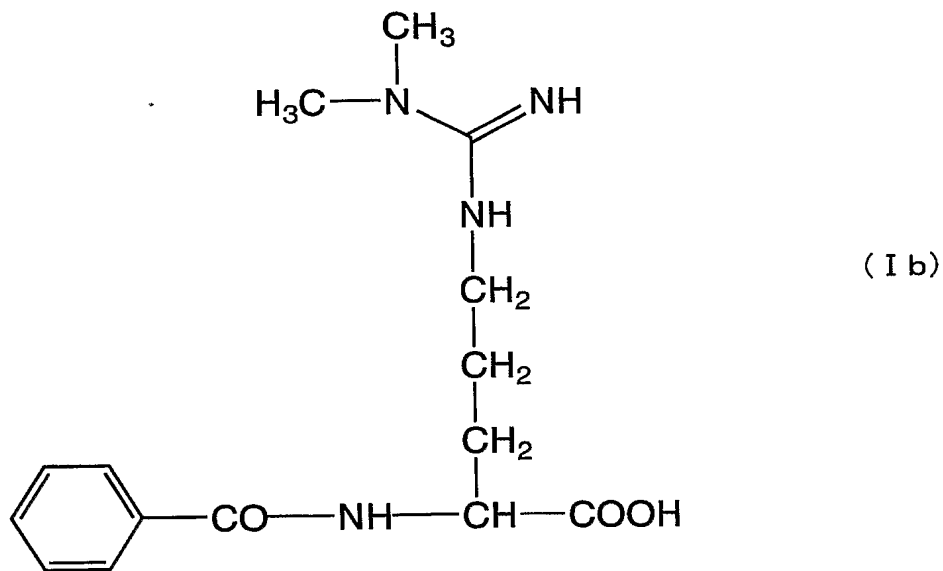
## 【0040】

## 【化15】



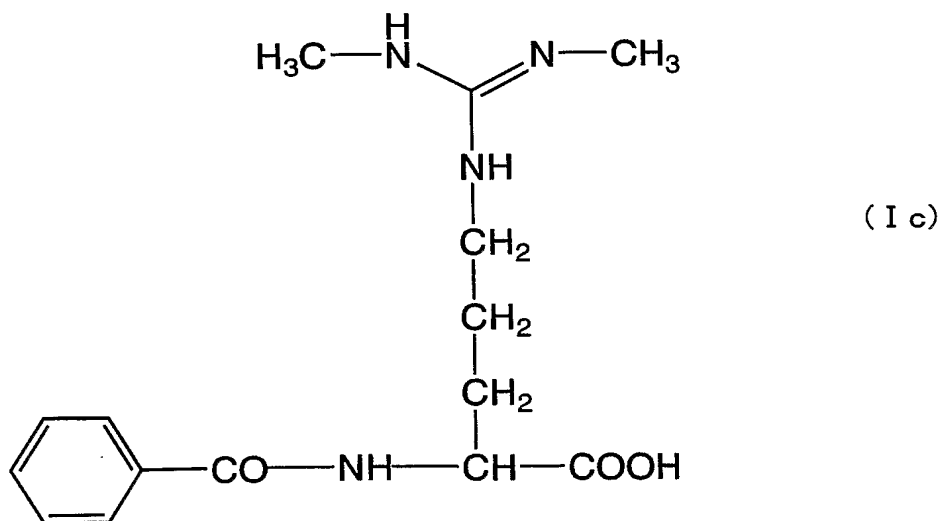
## 【0041】

【化16】



【0042】

【化17】



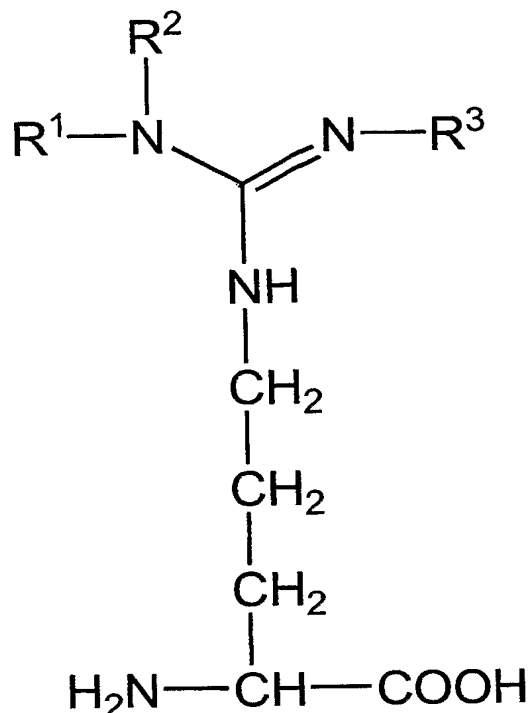
式(Ia)で表される化合物はBz-Arg(mono-methyl)である。式(Ib)で表される化合物はBz-ADMAである。式(Ic)で表される化合物はBz-SDMAである。

【0043】

一般式(I)で表される化合物は、市販のアルギニンまたは下記の構造式で表されるアルギニン誘導体を出発物質として合成することができる。

【0044】

【化18】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であるが、ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のうちの少なくとも1つは水素原子ではない)

【0045】

一般式(I)において、 $\text{R}^4$ が $\text{R}^{401} - \text{CO} - \text{NH} -$  (式中、 $\text{R}^{401}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基である) で表される基であり、 $\text{R}^5$ がカルボキシル基である化合物は、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体を $\text{R}^{401} \text{CO} - \text{O} - \text{CO} \text{R}^{401}$ で表される酸対称無水物でのアシル化または $\text{Bz}_2\text{O}$  (安息香酸無水物、benzoic anhydride) でベンゾイル化することにより製造することができる。ベンゾイル化反応は公知の方法で行うことができる。例えば、不活性溶媒中で、塩基の存在下に、ベンゾイル化反応を行うとよい。この反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルフォキシド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF) などと水あるいはこれらの混合物などを挙げることができる。また、塩基としては、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムを用い、アルギニン側鎖のグアニジノ骨格の $\text{pK}_a$ が約12であることを考慮し、反応溶液の $\text{pH}$ が約10以下になるようにする。反応温度は約0～37℃が適当であり、反応時間は約10分～約24時間が適当である。 $\text{Bz}_2\text{O}$ の使用量はアルギニンまたはアルギニン誘導体 (出発物質) の1モルに対して約1～1.2モルが適当である。

【0046】

一般式(I)において、 $\text{R}^4$ が $\text{R}^{402} - \text{S}(\text{O})_m - \text{NH} -$  (式中、 $\text{R}^{402}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $m$ は1または2の整数である) で表される基であり、 $\text{R}^5$ がカルボキシル基である化合物は、例えば $m=2$ の場合、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体を $\text{DNS-Cl}$  (ダンシルクロリド) でダンシル化することにより製造することができる。ダンシル化反応は公知の方法で行うことができる (B.S. Hartley, V. Massey, Biochim. Biophys. Acta, 21, 58 (1956))。例えば、不活性溶媒中で、塩基の存在下に、ダンシル化反応を行うとよい。この反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトン、ジメチルホルムアミド (DM

F)、ジメチルスルフォキシド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF) などと水あるいはこれらの混合物などを挙げることができる。また、塩基としては、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムを用い、アルギニン側鎖のグアニジノ骨格のpKaが約12であることを考慮し、反応溶液のpHが約10以下になるようにする。反応温度は約0～37℃が適当であり、反応時間は約10分～約24時間が適当である。DNS-Clの使用量は、アルギニンまたはアルギニン誘導体(出発物質)の1モルに対して約1～1.2モルが適当であり、濃度を5 mM付近にするのがのぞましい。

#### 【0047】

一般式(I)において、 $R^4$ が $R^{405}N(R^{406})-CHR^{404}-CO-[NH-CHR^{403}-CO]_n-$ 〔式中、 $R^{403}$ ,  $R^{404}$ ,  $R^{405}$ および $R^{406}$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $n$ は1～50のいずれかの整数である〕で表される基であり、 $R^5$ がカルボキシル基である化合物は、たとえば以下の方法により合成することができる。まず、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体を、ベンゾイル化と同様に、Boc<sub>2</sub>O (t-ブチルオキシカルボニル酸対象無水物)によりBoc化する。得られたBoc-Argあるいはその誘導体を公知の方法を用い(J. Ramachandran, C.H. Li, J. Org. Chem., 27, 4006 (1962))、p-トルエンスルホンクロリドにより、側鎖のグアニジノ基をトシル化する。この誘導体を用いることで、公知の方法(ノーベル化学賞受賞)であるペプチドの固相合成法により(R.B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149 (1963))、上記ペプチドを得ることが可能である。

#### 【0048】

一般式(I)において、 $R^4$ が $R^{401}-CO-NR^{42}-$ 〔式中、 $R^{401}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基である〕で表される基であり、 $R^5$ がカルボキシル基である化合物は、例えば $R^{42}$ がメチル基( $CH_3-$ )である場合、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体の $N^{\alpha}$ -methyl体を $R^{401}CO-O-COR^{401}$ で表される酸対称無水物を用いることで製造することができる。例えば、不活性溶媒中で、塩基の存在下に、反応を行うとよい。この反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)などと水あるいはこれらの混合物などを挙げることができる。また、塩基としては、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムを用い、アルギニン側鎖のグアニジノ骨格のpKaが約12であることを考慮し、反応溶液のpHが約10以下になるようにする。反応温度は約0～37℃が適当であり、反応時間は約10分～約24時間が適当である。酸対称無水物の使用量は、アルギニンまたはアルギニン誘導体の $N^{\alpha}$ -methyl体(出発物質)の1モルに対して約1～1.2モルが適当である。

#### 【0049】

$R^{42}$ がメチル基( $CH_3-$ )である化合物の出発物質として、Boc-N-Me-Arg(Tos)-OHがBACHEM社で市販されている。これをトリフルオロ酢酸で処理して脱Boc反応を行い、N-Me-Arg(Tos)-OHを得ることができる(生化学実験講座1、タンパク質の化学IV-化学修飾とペプチド合成-, p234, 日本生化学編、東京化学同人)。これを、酸対象無水物あるいはBz<sub>2</sub>Oを用いてmethyl体の $\alpha$ -アミノ基に様々な修飾を行うことができる。

#### 【0050】

側鎖グアニジノ基がメチル化され、さらに $\alpha$ -アミノ基がメチル化されたものは、市販のArg(mono-methyl), ADMA, SDMAをBoc化し(T. Nagasawa, K. Kuroiwa, K. Narita, Y. Isowa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 46, 1269 (1973))、まず、Boc-Arg(mono-methyl), Boc-ADMA, Boc-SDMAを合成する。つぎに、メチル化された側鎖グアニジノ基をさらにトシル化し(J. Ramachandran, C.H. Li, J. Org. Chem., 27, 4006 (1962))、それぞれのトシル体であるBoc-Arg(mono-methyl, Tos), Boc-ADMA(Tos), Boc-SDMA(Tos)を調製する。これをトリフルオロ酢酸で処理して脱Boc反応を行い、Arg(mono-methyl, Tos), ADMA(Tos), SDMA(Tos)を調製する。これを出発物質とし、N-ベンジリデンアミノ酸にして還元することでN-ベンジル化物とし、ホルマリンとギ酸でメチル化後接触還元してベンジル基を除去することによりN-Me-Arg(mono-methyl, Tos), N-Me-ADMA(Tos), N-Me-SDMA(Tos)を得るこ

とができる(P. Quitt, J. Hellerbach, K. Volger, *Helv. Chim. Acta*, 46, 327 (1963))。これを前述のように、HFで処理することにより(S. Sakakibara, Y. Shimonishi, Y. Kishida, M. Okada, H. Sugihara, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 40, 2164 (1967)) N-Me-Arg(mono-methyl), N-Me-ADMA, N-Me-SDMAを得ることができる。これらを出発物質として、酸対象無水物あるいはBz<sub>2</sub>Oを用いてmethyl体の $\alpha$ -アミノ基に様々な修飾を行うことができる。

#### 【0051】

一般式(I)において、 $R^4$ が $R^{402}-S(O)_m-NR^{42}-$ (式中、 $R^{402}$ は、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $m$ は1または2の整数である)で表される基であり、 $R^5$ がカルボキシル基である化合物は、例えば $m=2$ の場合で $R^{42}$ がメチル基( $CH_3-$ )である場合、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体の $N^a$ -methyl体をDNS-Cl(ダンシルクロリド)でダンシル化することにより製造することができる。ダンシル化反応は公知の方法で行うことができる(B. S. Hartley, V. Massey, *Biochim. Biophys. Acta*, 21, 58 (1956))。例えば、不活性溶媒中で、塩基の存在下に、ダンシル化反応を行うとよい。この反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルフォキシド(DMSO)、テトラヒドロフラン(THF)などと水あるいはこれらの混合物などを挙げることができる。また、塩基としては、炭酸水素ナトリウムあるいは炭酸水素カリウムを用い、アルギニン側鎖のグアニジノ骨格のpKaが約12であることを考慮し、反応溶液のpHが約10以下になるようにする。反応温度は約0~37℃が適当であり、反応時間は約10分~約24時間が適当である。DNS-Clの使用量は、アルギニンまたはアルギニン誘導体の $N^a$ -methyl体(出発物質)の1モルに対して約1~1.2モルが適当であり、濃度を5 mM付近にするのが好ましい。

#### 【0052】

一般式(I)において、 $R^4$ が $R^{405}N(R^{406})-CHR^{404}-CO-[NH-CHR^{403}-CO]_n-NR^{42}-$ [式中、 $R^{403}$ ,  $R^{404}$ ,  $R^{405}$ および $R^{406}$ は、それぞれ独立に、水素原子、置換基を有してもよい炭化水素基または置換基を有してもよい複素環基であり、 $n$ は1~50のいずれかの整数である]で表される基であり、 $R^5$ がカルボキシル基である化合物は、例えば $R^{42}$ がメチル基( $CH_3-$ )である場合、出発物質である上記のアルギニンまたはアルギニン誘導体の $N^a$ -methyl体をベンゾイル化と同様に、Boc<sub>2</sub>O(*t*-ブチルオキシカルボニル酸対象無水物)によりBoc化する。得られたBoc-Argあるいはその誘導体の $N^a$ -methyl体を公知の方法を用い(J. Ramachandran, C.H. Li, *J. Org. Chem.*, 27, 4006 (1962))、*p*-トルエンスルフォニルクロリドにより、側鎖のグアニジノ基をトシル化する。この誘導体を用いることで、公知の方法(ノーベル化学賞受賞)であるペプチドの固相合成法により(R.B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2149 (1963))、上記ペプチドを得ることが可能である。

#### 【0053】

$R^5$ のカルボキシル基に置換基を導入する方法について簡単に説明する。例えば、 $R^5$ のカルボキシル基にアルキル基(例えばメチル基、エチル基)やベンジル基を導入する場合、公知の方法(H. Yajima, Y. Kiso, K. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 22, 1079 (1974))およびM. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, 36, 1109 (1953))により、Argあるいはその誘導体のエステル化を行う。得られた物質を出発物質とし、上記のBz化反応等と同様にしてBz化等の反応をおこない、様々な化合物を合成することができる。

#### 【0054】

また、 $R^5$ が $-COO-[NR^{54}-CHR^{53}-CO-(NH-CHR^{52}CO-)]_p$ である場合の化合物の合成法を簡単に説明する。 $R^{54}$ が水素の場合、まず、Merrifield樹脂(ポリスチレン樹脂)にC末端アミノ酸を結合させた保護アミノ酸樹脂をGisin法(B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta*, 56, 1476 (1973))により調製する。この保護アミノ酸樹脂を出発物質として

1回のペプチド固相合成(R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 85,



2149 (1963)) を繰り返し、さらに  $\text{Boc-NR}^{54}\text{-CHR}^{53}\text{-COOH}$  を縮合させる。次に  $\text{Boc-Arg(Tos)}$  (ペプチド研究所、大阪箕面) あるいは  $\text{Arg}$  誘導体を  $p$ -トルエンスルフォニルクロリドにより、側鎖のグアニジノ基を  $\text{Tos}$  化したもの (J. Ramachandran, C.H. Li, J. Org. Chem., 27, 4006 (1962)) を、ペプチド固相合成によりさらに連結させる。これをフッ化水素 (HF) で処理することにより (S. Sakakibara, Y. Shimonishi, Y. Kishida, M. Okada, H. Sugihara, Bull. Chem. Soc. Jpn, 40, 2164 (1967))、目的物を得ることができる。

【0055】

また、 $\text{R}^5$  が  $\text{-COO-[NR}^{54}\text{-CHR}^{53}\text{-CO-(NH-CHR}^{52}\text{CO-)}_p\text{]}$  であり、 $\text{R}^{54}$  がメチル基の場合の化合物は、前述の、 $\text{N-Me-Arg(mono-methyl, Tos)}$ 、 $\text{N-Me-ADMA(Tos)}$ 、 $\text{N-Me-SDMA(Tos)}$  を  $\text{Boc}$  化することで  $\text{Boc-N-Me-Arg(mono-methyl, Tos)}$ 、 $\text{Boc-N-Me-ADMA(Tos)}$ 、 $\text{Boc-N-Me-SDMA(Tos)}$  を調製し、これらを上述のペプチド固相合成により目的の位置に導入し、目的物を調製することができる。

【0056】

一般式(I)で表される化合物が酸性官能基 (例えば、カルボキシル基など) を有する場合、常法により塩基 (例えば、薬学的に許容され得る塩基) との塩を形成させてもよい。このような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、アルミニウム塩、カルシウム塩などを挙げることができる。一般式(I)で表される化合物が塩基性官能基 (例えば、アミノ基、一置換アミノ基など) を含む場合、常法により酸 (例えば、薬学的に許容され得る酸) との塩を形成させてもよい。このような塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、フマル酸塩などを挙げることができる。

【0057】

一般式(I)で表される化合物およびその塩は、ペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤として利用することができる。

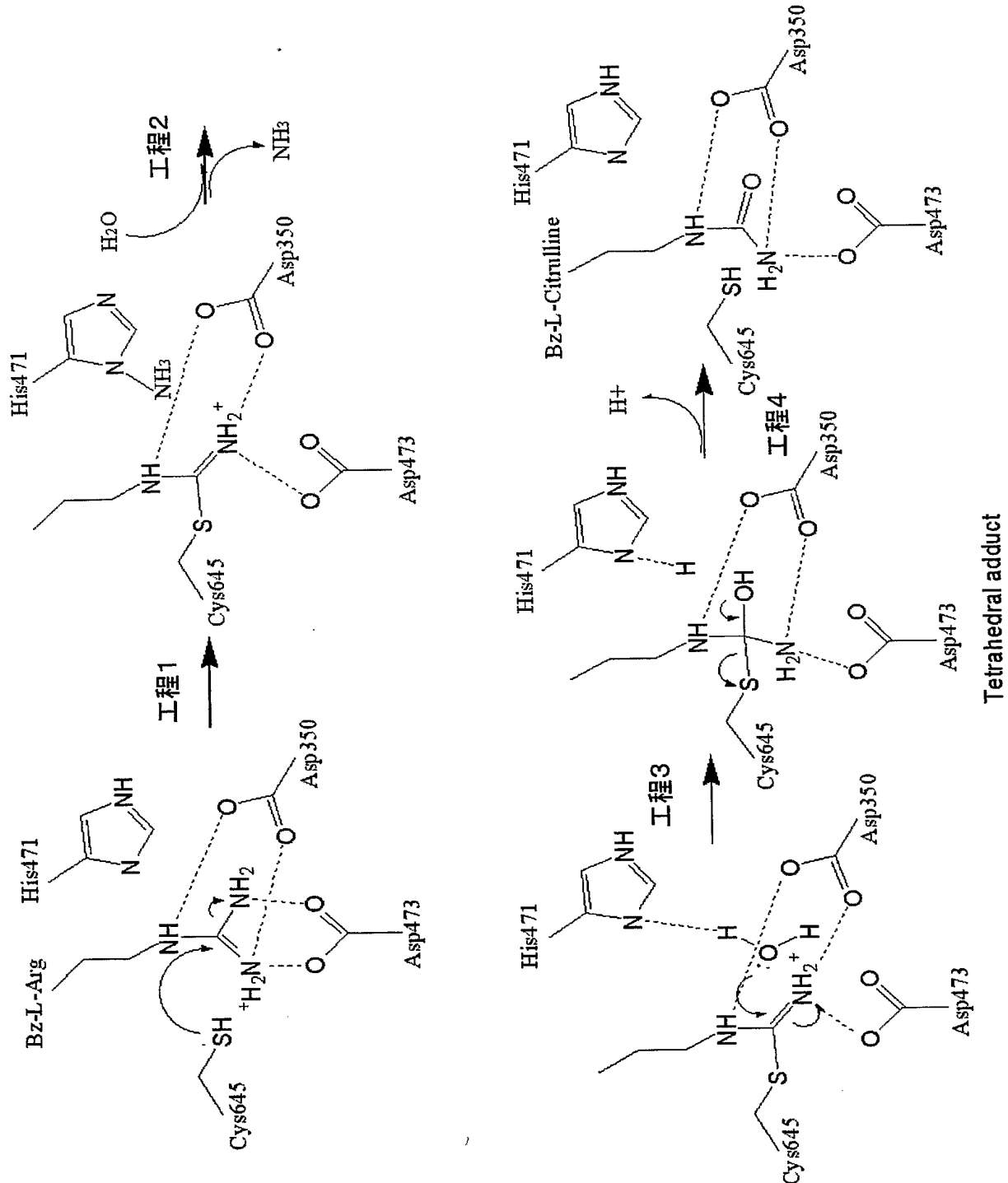
【0058】

2. ペプチジルアルギニンデイミナーゼ V (PAD V) 阻害剤

本発明は、下記のスキームで表される、配列番号 1 のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼ V とベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程 1 ~ 4 のいずれかを阻害することができる物質を有効成分として含有するペプチジルアルギニンデイミナーゼ V 阻害剤を提供する。

【0059】

## 【化19】



(スキーム中、Asp350, His471, Asp473及びCys645は、それぞれ、配列番号1のアミノ酸配列における350位のアスパラギン酸残基、471位ヒスチジン残基、473位のアスパラギン酸残基及び645位のシステイン残基を表す)

## 【0060】

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質としては、アルギニン誘導体等を挙げることができる。アルギニン誘導体としては、アルギニンのアミノ基およびグアニジノ基が置換基を有し、アルギニンのカルボキシル基が置換

基を有してもよいアルギニン誘導体を挙げることができ、具体的には、一般式(I)で表される化合物およびその塩を例示することができる。

#### 【0061】

また、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質は、ペプチジルアルギニンデイミナーゼV又はその変異体タンパク質の3次元構造座標の全部又は一部を利用して探索することができる。例えば、特願2003-358459号に開示されている $\text{Ca}^{2+}$ -free PAD Vの3次元構造座標又はそれからの根平均二乗偏差が、結合長について0.019オングストロームであり、結合角について $1.887^\circ$ である座標の全部又は一部、あるいは特願2003-358459号に開示されているPAD V・カルシウムイオン・基質の複合体の3次元構造座標又はそれからの根平均二乗偏差が、結合長について0.017オングストロームであり、結合角について $1.839^\circ$ である座標の全部又は一部を利用して、コンピュータにより、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVに認識される物質を探索（例えば、同定、検索、評価又は設計）し、次いで、その物質の適当な位置に適当な種類の原子又は原子団を付加又は置換することにより、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVに認識される物質とベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質を設計することができる。物質の探索に用いるコンピュータは特に限定されるものではなく、物質探索のためのプログラムが動作するものであればよい。プログラムとしては、DOCK (Science, 1992, 257, 1078)、Gold4、Glide、FlexX (J. Mol. Biol., 1996, 261, 470)、AutoDock (J. Comput. Chem., 1998, 19, 1639)、ICM (J. Comput. Chem., 1994, 15, 488)、Ludiなどを例示することができる。

#### 【0062】

工程1～4のいずれかあるいはすべてを阻害する物質を設計するには、アルギニンの $=\text{NH}_2$ (+)基の水素原子及び／又は $-\text{NH}_2$ 基の水素原子をアルキル基（例えば、メチル基やエチル基など）に置換、及び／又は $-\text{NH}-$ を $-\text{CH}_2-$ に置換するとよい。

#### 【0063】

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質は、天然物又は合成品のいずれであってもよく、高分子化合物又は低分子化合物のいずれであってもよい。

#### 【0064】

配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質は、その物質の種類に応じて、公知の手法で製造するとよい。

#### 【0065】

次いで、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質とペプチジルアルギニンデイミナーゼVとの相互作用（例えば、ペプチジルアルギニンデイミナーゼVに対する解離定数）、配列番号1のアミノ酸配列を有するペプチジルアルギニンデイミナーゼVとベンジル-L-アルギニンとの反応機構における工程1～4のいずれかを阻害することができる物質の存在下でのペプチジルアルギニンデイミナーゼVの酵素活性を調べるとよい。ペプチジルアルギニンデイミナーゼVに対する解離定数は、BIACORE3000 (Pharmacia Biosensor AB)を用いた表面プラズモン共鳴実験によって測定することができる。簡単に説明すると、ペプチジルアルギニンデイミナーゼVをセンサーチップの表面に固定した後、被験物質をセンサーチップ上に注ぎ、平衡状態に達した後、スキャッチャードプロットによって解離定数を測定する。ペプチジルアルギニンデイミナーゼVの酵素活性はNakashima, K., Hagiwara, T., Ishigami, A., Nagata, S., Asaga, H., Kuramoto, M., Senshu, T. and Yamada, M. (1999) Molecular characterization of peptidylarginine deiminase in HL-60 cells induced by retinoic acid and  $1\alpha,25\text{-d}$

ihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. J. Biol. Chem., 274, 27786-27792に記載の方法で測定することができる。ペプチジルアルギニンデイミナーゼVの酵素活性を低下させる物質は、ペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤として利用することができる。

#### 【0066】

本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤は、医薬品として、ヒト、その他の動物に投与してもよいし、実験用の試薬として用いてもよい。本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤は、単独で使用してもよいし、あるいは他の薬剤（例えば、他の関節リウマチ予防・治療薬）と組み合わせて使用してもよい。

#### 【0067】

本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤をヒトに投与する場合には、例えば、有効成分の量に換算して、1日あたり約0.1~9000 mg/kg（体重）、好ましくは1日あたり約1~900 mg/kg（体重）の投与量で、1回または数回に分けて経口投与するとよいが、その投与量や投与回数は、症状、年齢、投与方法などにより適宜変更しうる。

#### 【0068】

本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの製剤にして、経口投与してもよいし、注射剤、坐剤などの製剤にして、腹腔内や静脈内への注射により非経口投与することもできる。製剤中の有効成分の含有率は、1~90重量%の間で変動させることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態をとる場合には、有効成分を5~80重量%含有させるのが好ましい。シロップ剤などの液剤の場合には、有効成分を1~30重量%含有させるのが好ましい。さらに、非経口投与する注射剤の場合には、有効成分を1~10重量%含有させるのが好ましい。

#### 【0069】

本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤の製剤化は、賦形剤（乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトールなどの糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシなどのデンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機物、結晶セルロースなど）、結合剤（デンプンのり液、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースなど）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油）、崩壊剤（デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、CMC・Na、CMC・Ca、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなど）、矯味矯臭剤（乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニトール、芳香性精油類など）、溶剤（注射用水、滅菌精製水、ゴマ油、ダイズ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油など）、安定剤（窒素、二酸化炭素などの不活性ガス、EDTA、チオグリコール酸などのキレート剤、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、L-アスコルビン酸、ロンガリットなどの還元物質など）、保存剤（パラオキシ安息香酸エステル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェノール、塩化ベンザルコニウムなど）、界面活性剤（水素添加ヒマシ油、ポリソルベート80、20など）、緩衝剤（クエン酸、酢酸、リン酸のナトリウム塩、ホウ酸など）、希釈剤などの製剤添加物を用いて、公知の方法で行われる。

#### 【0070】

本発明のペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤は、ペプチジルアルギニンデイミナーゼVが関与する疾患（例えば、関節リウマチなど）を予防および/または治療するために利用することができる。また、ペプチジルアルギニンデイミナーゼVの研究に利用することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0071】

本発明により、ペプチジルアルギニンデイミナーゼV阻害剤が提供された。この阻害剤を利用することにより、ペプチジルアルギニンデイミナーゼVが関与する疾患（例えば、

関節リウマチなど)を予防および/または治療することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0072】

以下、本発明を実施例によって具体的に説明する。なお、これらの実施例は、本発明を説明するためのものであって、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0073】

〔製造例〕 Bz-Arg誘導体の合成

Arg誘導体 (Arg:ナカライテスク (京都)、シトルリン:Sigma (St louis, USA)、N<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginine:和光純薬(大阪)、ADMA (N<sup>G</sup>,N<sup>G</sup>-Dimethyl-L-Arginine):ALEXIS Biochemicals (Lausen, Switzerland)、SDMA (N<sup>G</sup>,N<sup>G</sup>-Dimethyl-L-Arginine):ALEXIS Biochemicals (Lausen, Switzerland)) (10 μmol)を0.1 M NaHCO<sub>3</sub> (200 μl)に溶解し、Bz<sub>2</sub>O (10 μmol)/DMF (200 μl)を加えて攪拌後、室温で1時間放置した。反応液に水 (200 μl)を加えて希釈後、酢酸エチル (500 μl)で3回洗浄した。得られた水溶液に6 M HCl (100 μl)を加え、酢酸エチル (500 μl)で4回洗浄した。次に、逆相HPLCを用いて、得られた反応溶液から目的Bz-Arg誘導体 (1. Bz-Arg, 2. Bz-Arg(mono-methyl), 3. Bz-ADMA, 4. Bz-SDMA)を精製した。いずれのBz-Arg誘導体も精製後の収率は40%程度であった。

HPLC 条件

Waters M600 multi-solvent delivery system

UV: 220 nm

カラム: Develosil ODS-UG-5 (4.6 x 150 mm)

Temp: 30度

溶媒: 0.05%TFA水溶液中、5%アセトニトリルから1%/minでアセトニトリル濃度を上昇させた。

【0074】

最終精製品のHPLCチャートを図2に示す。図2の1はBz-Arg, 2はBz-Arg(mono-methyl), 3はBz-ADMA, 4はBz-SDMAのピークである。

【0075】

化合物の同定はMALDI-TOFMS(質量分析)により行った。

装置 Applied Biosystems Voyager System 6178

【0076】

【表1】

原子	精密質量数		
C	12		
H	1.00783		
N	14.0031		
O	15.9949		
	精密質量数(M)	計算値 M+H	MALDI-TOF Mass 実測値M+H
Bz-Arg	278.1	279.1	279.5
Bz-Arg(monoMe)	292.2	293.2	293.6
Bz-ADMA	306.2	307.2	307.6
Bz-SDMA	306.2	307.2	307.6
Bz-citrulline	279.1	280.1	280.3

【0077】

〔試験例〕 Bz-Arg誘導体のPAV消化における阻害反応

緩衝液B (0.1 M Tris/HCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, pH7.6, 125 μl)、Bz-Arg誘導体 (0.1 M Tris/HCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, pH7.6, 25 μl (濃度1nmol/μlのものから))、PADV(1

$\mu\text{l}$ )を氷冷下で混合した。Bz-Arg(mono-methyl), Bz-ADMA, Bz-SDMA, 緩衝液A (0.1 M Tris/HCl, 10 mM  $\text{CaCl}_2$ , pH7.6)をそれぞれ20 $\mu\text{l}$ 取り(濃度1nmol/ $\mu\text{l}$ のものから)、上記Bz-Arg溶液(30 $\mu\text{l}$ )と混合し、37度で40分あるいは60分反応させた。1 M HCl (50 $\mu\text{l}$ )を加えて反応を停止後、逆相HPLCで反応混合物を分離した。結果、Bz-ADMAが最も阻害作用が強く、次にBz-Arg(mono-methyl)が強かった。また、今回使用した濃度ではBz-SDMAには阻害作用は認められなかった。反応時間40分の結果を図3に、反応時間60分の結果を図4に示す。図3および4において、1は阻害剤なし、2はBz-Arg(mono-methyl)、3はBz-ADMA、4はBz-SDMAの結果である。また、縦軸は試料番号を、横軸はデイミノ化反応収率(Bz-citrullineの生成収率)を示す。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】本発明者らが提唱するPAD Vの脱イミノ化反応機構。

【図2】製造例における最終精製品のHPLCチャート。1はBz-Arg, 2はBz-Arg(mono-methyl), 3はBz-ADMA, 4はBz-SDMAのピークである。

【図3】製造例で製造したBz-Arg誘導体のPAV消化における阻害反応(反応時間40分)の結果を示す。

【図4】製造例で製造したBz-Arg誘導体のPAV消化における阻害反応(反応時間60分)の結果を示す。

【配列表フリーテキスト】

【0079】

配列番号1は、ヒトペプチジルアルギニンデイミナーゼVのアミノ酸配列を示す。

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Sato, Mamoru

&lt;120&gt; Peptidylarginine Deiminase V inhibitors

&lt;130&gt; P03-073

&lt;140&gt;

&lt;141&gt;

&lt;160&gt; 1

&lt;170&gt; PatentIn Ver. 2.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 663

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Ala Gln Gly Thr Leu Ile Arg Val Thr Pro Glu Gln Pro Thr His  
 1 5 10 15

Ala Val Cys Val Leu Gly Thr Leu Thr Gln Leu Asp Ile Cys Ser Ser  
 20 25 30

Ala Pro Glu Asp Cys Thr Ser Phe Ser Ile Asn Ala Ser Pro Gly Val  
 35 40 45

Val Val Asp Ile Ala His Ser Pro Pro Ala Lys Lys Lys Ser Thr Gly  
 50 55 60

Ser Ser Thr Trp Pro Leu Asp Pro Gly Val Glu Val Thr Leu Thr Met  
 65 70 75 80

Lys Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Asp Gln Lys Val Gln Ile Ser Tyr  
 85 90 95

Tyr Gly Pro Lys Thr Pro Pro Val Lys Ala Leu Leu Tyr Leu Thr Ala  
 100 105 110

Val Glu Ile Ser Leu Cys Ala Asp Ile Thr Arg Thr Gly Lys Val Lys  
 115 120 125

Pro Thr Arg Ala Val Lys Asp Gln Arg Thr Trp Thr Trp Gly Pro Cys  
 130 135 140

Gly Gln Gly Ala Ile Leu Leu Val Asn Cys Asp Arg Asp Asn Leu Glu

出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 0 4 1 1



Thr Val Arg Gly Lys Glu Tyr Pro Leu Gly Arg Ile Leu Phe Gly Asp  
420 425 430

Ser Cys Tyr Pro Ser Asn Asp Ser Arg Gln Met His Gln Ala Leu Gln  
435 440 445

Asp Phe Leu Ser Ala Gln Gln Val Gln Ala Pro Val Lys Leu Tyr Ser  
450 455 460

Asp Trp Leu Ser Val Gly His Val Asp Glu Phe Leu Ser Phe Val Pro  
465 470 475 480

Ala Pro Asp Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Leu Ala Ser Pro Arg Ser  
485 490 495

Cys Tyr Lys Leu Phe Gln Glu Gln Gln Asn Glu Gly His Gly Glu Ala  
500 505 510

Leu Leu Phe Glu Gly Ile Lys Lys Lys Lys Gln Gln Lys Ile Lys Asn  
515 520 525

Ile Leu Ser Asn Lys Thr Leu Arg Glu His Asn Ser Phe Val Glu Arg  
530 535 540

Cys Ile Asp Trp Asn Arg Glu Leu Leu Lys Arg Glu Leu Gly Leu Ala  
545 550 555 560

Glu Ser Asp Ile Ile Asp Ile Pro Gln Leu Phe Lys Leu Lys Glu Phe  
565 570 575

Ser Lys Ala Glu Ala Phe Phe Pro Asn Met Val Asn Met Leu Val Leu  
580 585 590

Gly Lys His Leu Gly Ile Pro Lys Pro Phe Gly Pro Val Ile Asn Gly  
595 600 605

Arg Cys Cys Leu Glu Glu Lys Val Cys Ser Leu Leu Glu Pro Leu Gly  
610 615 620

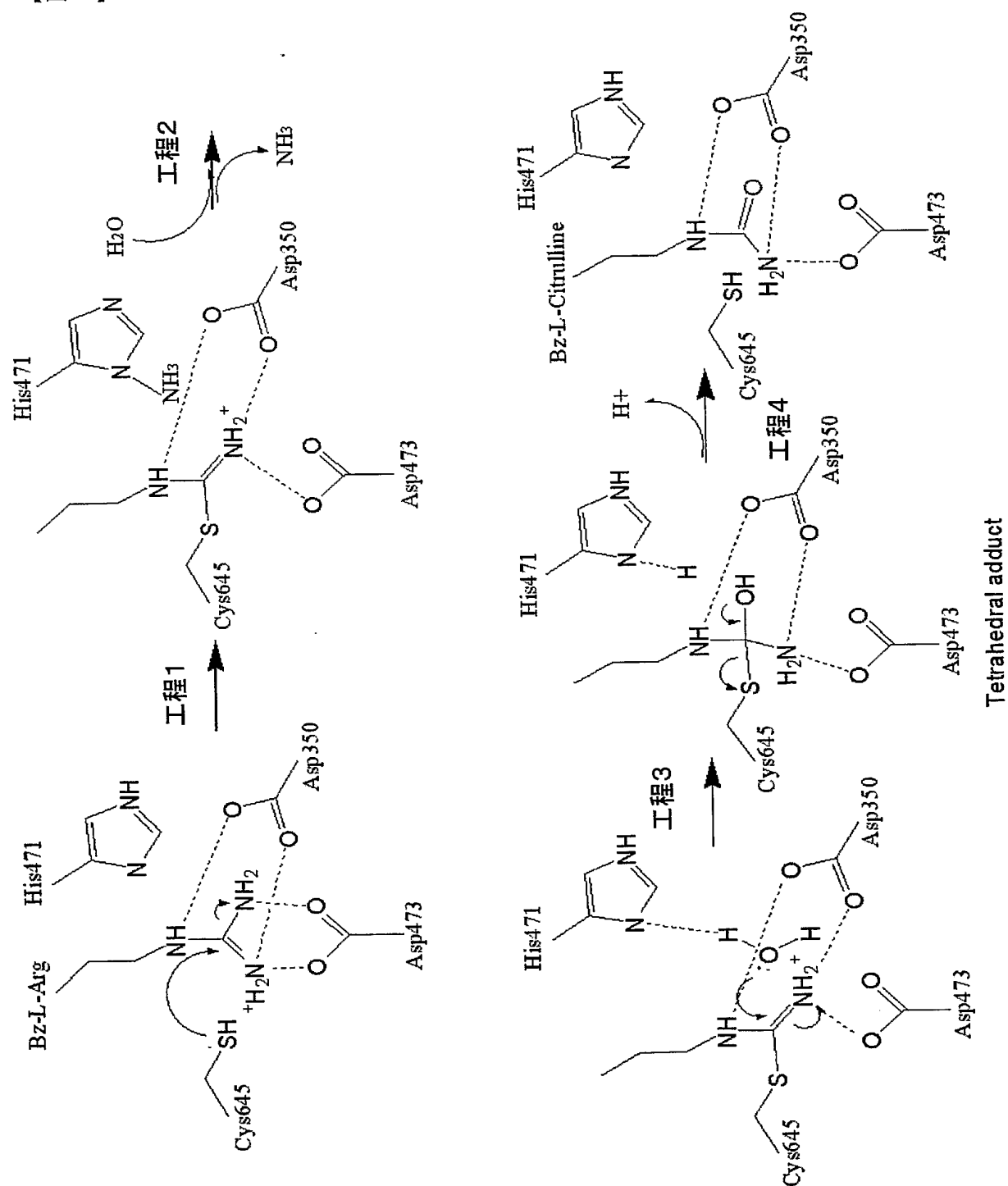
Leu Gln Cys Thr Phe Ile Asn Asp Phe Phe Thr Tyr His Ile Arg His  
625 630 635 640

Gly Glu Val His Cys Gly Thr Asn Val Arg Arg Lys Pro Phe Ser Phe  
645 650 655

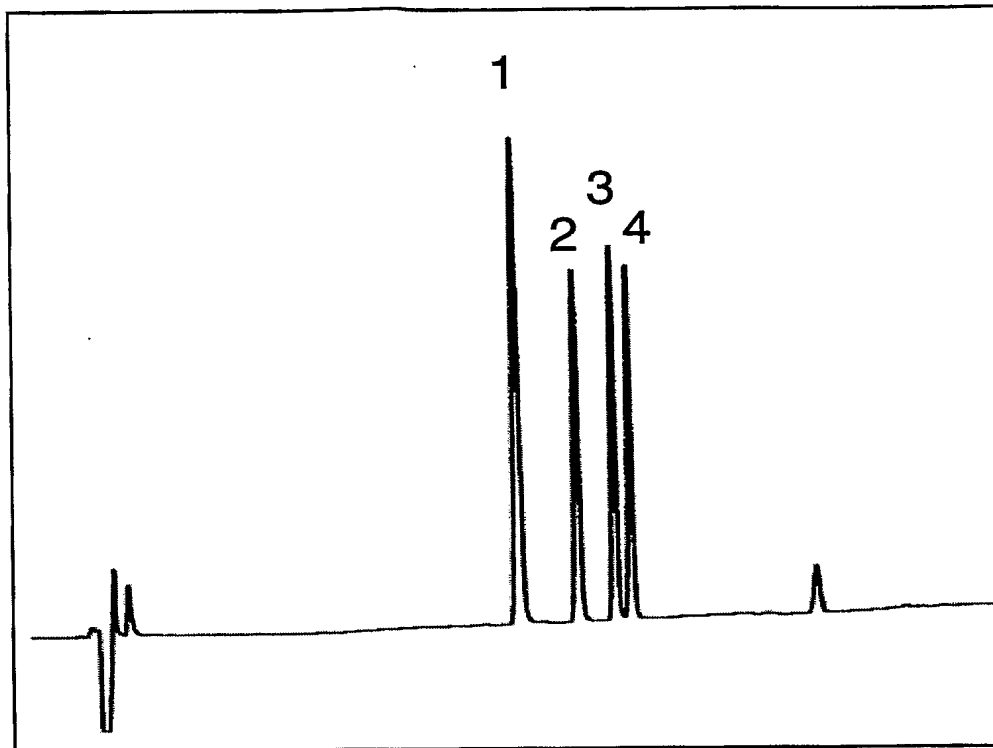
Lys Trp Trp Asn Met Val Pro  
660

【書類名】 図面

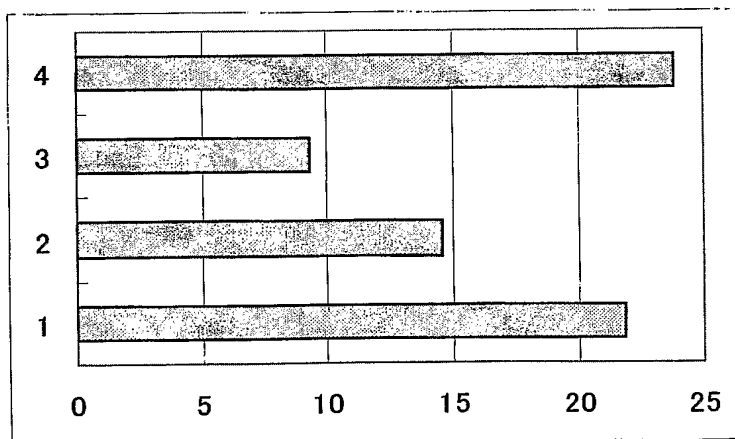
【図1】



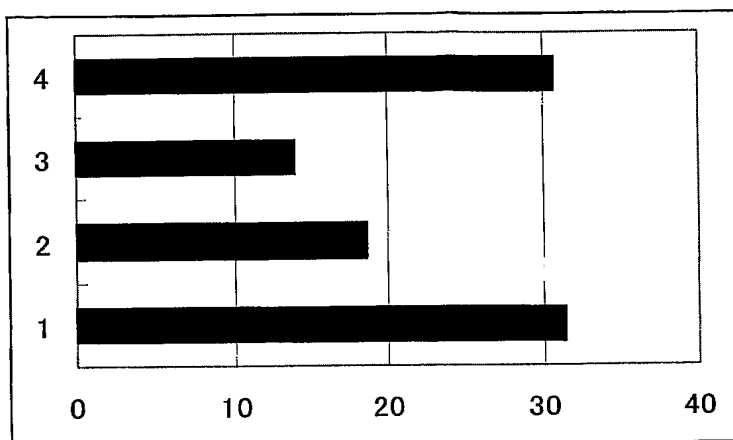
【図 2】



【図 3】



【図 4】



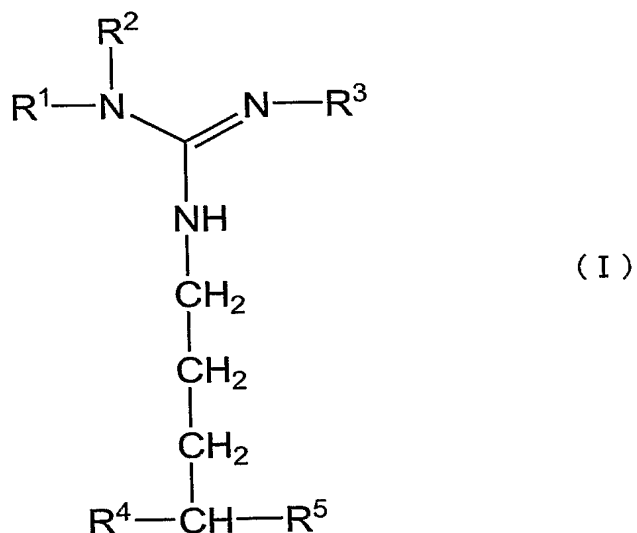
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 PAD Vの酵素活性を阻害する新たな物質をデザインし、リウマチ性関節炎に対する新薬を開発すること。

【解決手段】 下記的一般式(I)で表される化合物またはその塩。

【化1】



(式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ は、それぞれ独立に、水素原子または炭素数1～3のアルキル基であるが、ただし、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ および $\text{R}^3$ のうちの少なくとも1つは水素原子ではなく、 $\text{R}^4$ は置換基を有するアミノ基であり、 $\text{R}^5$ は置換基を有してもよいカルボキシル基である)

【選択図】 図1

【書類名】 出願人名義変更届  
【整理番号】 P03-073  
【提出日】 平成16年 3月26日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 特願2004- 28467  
【承継人】  
    【識別番号】 398047227  
    【氏名又は名称】 横浜市  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100098121  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 間山 世津子  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100107870  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 野村 健一  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 093194  
    【納付金額】 4,200円

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-028467
受付番号	50400501423
書類名	出願人名義変更届
担当官	岩谷 貴志郎 7746
作成日	平成16年 5月 7日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【承継人】

【識別番号】	398047227
【住所又は居所】	神奈川県横浜市中区港町1丁目1番地
【氏名又は名称】	横浜市

## 【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100098121
--------	-----------

【住所又は居所】	神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町3-30-1 農 機会館4階 野村・間山特許事務所
----------	--

【氏名又は名称】	間山 世津子
----------	--------

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100107870
--------	-----------

【住所又は居所】	神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町3-30-1 農 機会館4階 野村・間山特許事務所
----------	--

【氏名又は名称】	野村 健一
----------	-------

特願 2 0 0 4 - 0 2 8 4 6 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 3 3 8 1 4 3 1 ]

1. 変更年月日

2 0 0 3 年 1 0 月 1 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県三浦市初声町下宮田 8 2 1 メイプルー番館 2 0 2

氏 名

佐藤 衛



特願 2 0 0 4 - 0 2 8 4 6 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 9 8 0 4 7 2 2 7 ]

1. 変更年月日

1 9 9 8 年 6 月 2 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県横浜市中区港町 1 丁目 1 番地

氏 名

横浜市